

# Magnofen 45/135

Acido Fenofibrico 45/135 mg



Baliarda

Expendio bajo receta  
Industria Argentina  
**Cápsulas de liberación prolongada**

## FORMULA:

### Magnofen 45

Cada cápsula de liberación prolongada contiene:  
Ácido fenofibrico (como fenofibrato de colina) 45 mg.  
Excipientes: hidroxipropilcelulosa, povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de silicio coloidal, estearil fumarato de sodio, Eudragit L30D55, trietilcitrate, talco, c.s.p. 1 cápsula.

### Magnofen 135

Cada cápsula de liberación prolongada contiene:  
Ácido fenofibrico (como fenofibrato de colina) 135 mg.  
Excipientes: hidroxipropilcelulosa, povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de silicio coloidal, estearil fumarato de sodio, Eudragit L30D55, trietilcitrate, talco, c.s.p. 1 cápsula.

## ACCION TERAPEUTICA:

Hipolipemiente. Agonista del receptor  $\alpha$  activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR $\alpha$ ) (Código ATC: C10AB).

## INDICACIONES:

### Tratamiento de la Hipertrigliceridemia Severa

Magnofen está indicado como adyuvante de la dieta para reducir los triglicéridos en pacientes con hipertrigliceridemia severa.

Niveles elevados de triglicéridos séricos (>2000 mg/dl) pueden aumentar el riesgo de desarrollar pancreatitis. El efecto de ácido fenofibrico en la disminución de este riesgo aún no ha sido establecido.

En pacientes con diabetes que presenten quilomicronemia en ayunas, la realización de un control glucémico evitará la necesidad de una intervención farmacológica.

### Tratamiento de la Hipercolesterolemia Primaria o la Dislipemia Mixta

Magnofen está indicado como adyuvante de la dieta para reducir los niveles elevados de colesterol LDL, colesterol total, triglicéridos y apolipoproteína B, y para aumentar los niveles de colesterol HDL en pacientes con hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta.

**Limitaciones de uso:** en dos estudios clínicos, realizados en pacientes con diabetes mellitus tipo II, la dosis de 135 mg de ácido fenofibrico no ha demostrado reducir la morbilidad ni la mortalidad por enfermedad coronaria en este grupo de pacientes.

**Consideraciones generales del tratamiento:** previo al inicio del tratamiento, se deben evaluar los niveles de lípidos séricos. El tratamiento no está indicado en pacientes que tienen elevados niveles de quilomicrones y triglicéridos y niveles normales de VLDL.

## CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS /PROPIEDADES:

### ACCION FARMACOLOGICA

La fracción activa, es el ácido fenofibrico. Éste aumenta la lipólisis y la eliminación en el plasma de las partículas ricas en triglicéridos (TG) mediante la activación de la lipoproteinlipasa y la disminución de la producción de Apo C III (un inhibidor de la actividad de la lipoproteinlipasa). La reducción de los triglicéridos resultante, produce una alteración en el tamaño y composición de las LDL que pasan de ser partículas pequeñas y densas -que se suponen aterógenas debido a su susceptibilidad a la oxidación- a partículas grandes y flotantes. Las partículas más grandes tienen mayor afinidad por los receptores de colesterol y son catabolizadas rápidamente.

Asimismo, el ácido fenofibrico incrementa la síntesis de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y de las apoproteínas Apo I y II a través de la activación del receptor  $\alpha$  activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR $\alpha$ ).

El tratamiento con ácido fenofibrico produce una reducción en el colesterol total, colesterol LDL, Apo-B, triglicéridos y VLDL. Asimismo, resulta en un aumento de colesterol HDL y de Apo I y II y, consecuentemente, mejora la distribución lipoproteica del colesterol total/colesterol HDL.

### FARMACOCINETICA

La única fracción activa circulante en plasma de fenofibrato de colina (éster de ácido fenofibrico) es el ácido fenofibrico.

**Absorción:** el ácido fenofibrico se absorbe en todo el tracto gastrointestinal, y su biodisponibilidad es del 81% aproximadamente. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan luego de las 4 o 5 horas de la administración de una dosis única de ácido fenofibrico en ayunas.

Se ha verificado que tras la administración de una dosis única de 135 mg de ácido fenofibrico en ayunas o luego de la ingesta de alimentos, la  $C_{max}$  y el ABC no difieren significativamente.

**Distribución:** luego de la administración de dosis múltiples de ácido fenofibrico, el estado estacionario se alcanza a los 8 días, siendo la concentración plasmática un poco mayor al doble de la alcanzada luego de una dosis única. La unión a proteínas séricas es aproximadamente del 99% en sujetos normales y dislipémicos.

**Metabolismo:** el ácido fenofibrico se conjuga principalmente con ácido glucurónico y luego se excreta por vía urinaria. Una pequeña porción del ácido fenofibrico se reduce a un metabolito benzidrol que se conjuga con ácido glucurónico y se excreta por vía urinaria. Datos acerca del metabolismo *in vivo* luego de la administración de fenofibrato indican que el ácido fenofibrico no sufriría un metabolismo oxidativo relevante.

**Eliminación:** luego de la absorción, el ácido fenofibrico se excreta principalmente en la orina en forma de ácido fenofibrico y de ácido fenofibrico conjugado con glucurónico. La vida media de

eliminación es de aproximadamente 20 horas, permitiendo la administración del producto una vez al día.

### Poblaciones especiales:

**Pacientes de edad avanzada:** en pacientes de edad avanzada con función renal normal no se ha observado un aumento de la acumulación de la droga o sus metabolitos.

**Pacientes pediátricos:** la farmacocinética del ácido fenofibrico no ha sido estudiada en esta población.

**Género:** no se han observado diferencias farmacocinéticas entre hombres y mujeres.

**Insuficiencia renal:** en pacientes con insuficiencia renal severa, se observó un aumento de 2,7 veces la exposición al ácido fenofibrico y una acumulación mayor del mismo durante la administración prolongada en comparación con sujetos sanos. En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, se observó una exposición similar a la de sujetos sanos, pero se registró un aumento de la vida media.

**Insuficiencia hepática:** no se han realizado estudios farmacocinéticos en estos pacientes.

### Interacciones medicamentosas:

El ácido fenofibrico no es un inhibidor de CYP3A4, 2D6, 2E1 o 1A2. Es un inhibidor débil de CYP2C8, 2C19 y 2A6 y un inhibidor de débil a moderado de CYP2C9 a concentraciones terapéuticas.

**Cambios en la exposición sistémica al ácido fenofibrico con la administración conjunta de otros fármacos**

| Fármaco coadministrado         | Posología del fármaco coadministrado                          | Posología del ácido fenofibrico o fenofibrato            | Cambios sobre el ácido fenofibrico |                  |
|--------------------------------|---|--|------------------------------------|------------------|
|                                |   |  | ABC                                | C <sub>max</sub> |
| <b>Agentes hipolipemiantes</b> |   |  |                                    |                  |
| Rosuvastatina                  | 40 mg/día durante 10 días                                     | 135 mg/día de ácido fenofibrico durante 10 días          | ↓ 2%                               | ↓ 2%             |
| Atorvastatina                  | 20 mg/día durante 10 días                                     | 160 mg/día <sup>(1)</sup> de fenofibrato durante 10 días | ↓ 2%                               | ↓ 4%             |
| Atorvastatina + ezetimibe      | Atorvastatina 80 mg/día + ezetimibe 10 mg/día durante 10 días | 135 mg/día de ácido fenofibrico durante 10 días          | ↑ 5%                               | ↑ 5%             |
| Pravastatina                   | Dosis única de 40 mg  | Dosis única de 3 x 67 mg <sup>(2)</sup> de fenofibrato   | ↓ 1%                               | ↓ 2%             |
| Fluvastatina                   | Dosis única de 40 mg  | Dosis única de 160 mg <sup>(1)</sup> de fenofibrato      | ↓ 2%                               | ↓ 10%            |
| Simvastatina                   | 80 mg/día durante 7 días                                      | 160 mg/día <sup>(1)</sup> de fenofibrato durante 7 días  | ↓ 5%                               | ↓ 11%            |

| Fármaco coadministrado            | Posología del fármaco coadministrado  | Posología del ácido fenofibrico o fenofibrato                      | Cambios sobre el ácido fenofibrico |                  |
|-----------------------------------|---------------------------------------|--|------------------------------------|------------------|
|                                   |                                       |  | ABC                                | C <sub>max</sub> |
| <b>Agentes antidiabéticos</b>     |                                       |  |                                    |                  |
| Glimepirida                       | Dosis única de 1 mg                   | 145 mg/día <sup>(1)</sup> de fenofibrato durante 10 días           | ↑ 1%                               | ↓ 1%             |
| Metformina                        | 850 mg 3 veces al día durante 10 días | 54 mg <sup>(1)</sup> de fenofibrato 3 veces al día durante 10 días | ↓ 9%                               | ↓ 6%             |
| Rosiglitazona                     | 8 mg/día durante 5 días               | 145 mg/día <sup>(1)</sup> de fenofibrato durante 14 días           | ↑ 10%                              | ↑ 3%             |
| <b>Agentes gastrointestinales</b> |                                       |  |                                    |                  |
| Omeprazol                         | 40 mg/día durante 5 días              | Dosis única de 135 mg de ácido fenofibrico en ayunas               | ↑ 6%                               | ↑ 17%            |
| Omeprazol                         | 40 mg/día durante 5 días              | Dosis única de 135 mg de ácido fenofibrico con alimentos           | ↑ 4%                               | ↓ 2%             |

(1) Comprimido de fenofibrato

(2) Cápsula con fenofibrato micronizado

**Cambios en la exposición sistémica a otros fármacos administrados en forma conjunta con ácido fenofibrico o fenofibrato**

| Posología del ácido fenofibrico o fenofibrato            | Posología del fármaco coadministrado       | Cambios sobre el fármaco coadministrado |       |                  |
|--|--|---|-------|------------------|
|  |  | Fármaco                                 | ABC   | C <sub>max</sub> |
| <b>Agentes hipolipemiantes</b>                           |  |   |       |                  |
| 135 mg/día de ácido fenofibrico durante 10 días          | 40 mg/día de rosuvastatina durante 10 días | Rosuvastatina                           | ↑ 6%  | ↑ 20%            |
| 160 mg/día <sup>(1)</sup> de fenofibrato durante 10 días | 20 mg/día de atorvastatina durante 10 días | Atorvastatina                           | ↓ 17% | 0%               |
| Dosis única de 3 x 67 mg <sup>(2)</sup> de fenofibrato   | Dosis única de 40 mg de pravastatina       | Pravastatina                            | ↑ 13% | ↑ 13%            |
|  |  | 3 $\alpha$ -hidroxil-iso-pravastatina   | ↓ 26% | ↑ 29%            |
| Dosis única de 160 mg <sup>(1)</sup> de fenofibrato      | Dosis única de 40 mg de fluvastatina       | (+)-3R, 5S-fluvastatina                 | ↑ 15% | ↑ 16%            |
| 160 mg/día <sup>(1)</sup> de fenofibrato durante 7 días  | 80 mg/día de simvastatina durante 7 días   | Simvastatina ácido                      | ↓ 36% | ↓ 11%            |
|  |  | Simvastatina                            | ↓ 11% | ↓ 17%            |
|  |  | Inhibidores activos de la HMG-CoA       | ↓ 12% | ↓ 1%             |

| Posología del ácido fenofibrico o fenofibrato                      | Posología del fármaco coadministrado                | Cambios sobre el fármaco coadministrado |       |       |
|--|---|---|-------|-------|
|  |   | Fármaco                                 | ABC   | Cmax  |
| <b>Agentes hipolipemiantes</b>                                     |   |   |       |       |
|  |   | Inhibidores totales de la HMG-CoA       | ↓ 8%  | ↓ 10% |
| <b>Agentes anti diabéticos</b>                                     |   |   |       |       |
| 145 mg/día <sup>(1)</sup> de fenofibrato durante 10 días           | Dosis única de 1 mg de glimepirida                  | Glimepirida                             | ↑ 35% | ↑ 18% |
| 54 mg <sup>(1)</sup> de fenofibrato 3 veces al día durante 10 días | 850 mg de metformina 3 veces al día durante 10 días | Metformina                              | ↑ 3%  | ↑ 6%  |
| 145 mg/día <sup>(1)</sup> de fenofibrato durante 14 días           | 8 mg/día de rosiglitazona durante 5 días            | Rosiglitazona                           | ↑ 6%  | ↓ 1%  |

(1) Comprimido de fenofibrato

(2) Cápsula con fenofibrato micronizado

## POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

Los pacientes deben realizar una dieta baja en lípidos antes de comenzar el tratamiento con ácido fenofibrico y deben continuar con la misma durante el tratamiento. Se deben controlar periódicamente los niveles de lípidos séricos, con dieta adecuada, actividad física, pérdida de peso corporal en pacientes con sobrepeso y controlar ciertas patologías que contribuyen a la hiperlipidemia (como diabetes mellitus e hipotiroidismo). Se debe discontinuar el tratamiento con medicamentos que se conoce exacerban la hipertrigliceridemia (como beta bloqueantes, tiazidas, estrógenos) o cambiarlos por otro. El consumo excesivo de alcohol debe ser tratado antes de considerar un tratamiento con hipolipemiantes. En caso de decidir por un tratamiento farmacológico que regule los niveles de lípidos séricos, se debe informar al paciente sobre la importancia de continuar con la dieta.

**Tratamiento de la hipertrigliceridemia severa:** la dosis inicial es de 45 a 135 mg/día. La dosis será determinada según la respuesta del paciente, y deberá ajustarse, en caso de ser necesario, después de determinaciones periódicas de los niveles de lípidos cada 4 u 8 semanas. La dosis máxima recomendada es de 135 mg/día.

**Tratamiento de la hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta:** la dosis recomendada es de 135 mg/día.

### Poblaciones especiales:

**Insuficiencia renal:** en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, el tratamiento debe iniciarse con la dosis de 45 mg/día, y debe aumentarse únicamente luego de la evaluación de los efectos sobre la función renal y los niveles de lípidos. En pacientes con insuficiencia renal severa, debe evitarse el uso de ácido fenofibrico.

**Pacientes de edad avanzada:** la elección de la dosis en pacientes de edad avanzada debe realizarse teniendo en cuenta la función renal.

### Modo de administración:

Las cápsulas pueden tomarse independientemente del horario

de las comidas, deben tragarse enteras, sin abrir, romper, disolver ni masticar.

## CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a ácido fenofibrico, a fenofibrato o a cualquiera de los componentes del producto. Insuficiencia renal severa, incluyendo pacientes que reciben diálisis. Enfermedad hepática activa, incluyendo cirrosis biliar primaria y anomalidades funcionales hepáticas persistentes e inexplicables. Colelitiopatía pre-existente. Lactancia.

## ADVERTENCIAS:

**Mortalidad y morbilidad por enfermedad coronaria:** el efecto de fenofibrato de colina sobre la mortalidad y la morbilidad por enfermedad coronaria y sobre la mortalidad no cardiovascular no ha sido establecido. En virtud de las semejanzas entre ácido fenofibrico, fenofibrato, clofibrato y gemfibrozil, los hallazgos de los estudios clínicos aleatorizados, controlados con placebo, con estos fibratos pueden tenerse en cuenta para este producto.

En un estudio clínico aleatorizado, controlado con placebo, de 5 años de duración, en pacientes con diabetes mellitus tipo II, el tratamiento combinado de una estatina y fenofibrato mostró una reducción no significativa (del 8%) del riesgo relativo de los principales eventos coronarios, en comparación con la monoterapia con estatina.

En otro estudio aleatorizado, controlado con placebo, de 5 años de duración, en pacientes con diabetes mellitus tipo II tratados con fenofibrato, se observó una reducción relativa no significativa del 11% en el criterio principal de valoración de los eventos coronarios y una reducción significativa del 11% en el criterio de valoración secundario de los eventos cardiovasculares totales. Asimismo en el grupo tratado con fenofibrato se observó un aumento no significativo en la mortalidad total y por enfermedad coronaria, en comparación con el grupo placebo.

En un estudio clínico realizado en pacientes postinfarto de miocardio, tratados durante 5 años con clofibrato, no se encontraron diferencias en la mortalidad entre el grupo tratado con clofibrato y el grupo placebo. Sin embargo, se observó una diferencia entre ambos grupos en la incidencia de casos de colelitiatis y colelitiatis que requirieron cirugía (3,0% vs. 1,8%).

En un estudio clínico realizado en sujetos sin enfermedad coronaria conocida, a los cuales se trató con placebo o con clofibrato durante 5 años y se los siguió durante un período adicional de un año más, se observó una superioridad estadísticamente significativa en la mortalidad por cualquier causa ajustada por edad superior en el grupo que recibió clofibrato en comparación con el grupo placebo (5,70% vs. 3,96%, p=<0,01). El exceso de casos de mortalidad se debió a un incremento del 33% en las causas no cardiovasculares, incluyendo tumores malignos, complicaciones postcolecistectomía y pancreatitis. Esto confirmó el mayor riesgo de desarrollo de colelitiopatía en los pacientes tratados con clofibrato.

En un estudio clínico realizado en hombres, de mediana edad,

sin antecedentes de enfermedad coronaria, a los cuales se los trató con placebo o con gemfibrozil durante 5 años y seguidos durante un período adicional de 3,5 años más, se observó una mortalidad superior que resultó estadísticamente no significativa en el grupo tratado con gemfibrozil. Los casos de mortalidad se debieron a cánceres.

**Músculo esquelético:** el tratamiento con fibratos aumenta el riesgo de miositis o miopatía, y se ha asociado a rabdomiolisis. Los datos derivados de estudios observacionales sugieren que el riesgo de rabdomiolisis es mayor cuando los fibratos se administran junto a una estatina. El riesgo de toxicidad muscular sería aumentada en pacientes de edad avanzada, pacientes con diabetes, pacientes con insuficiencia renal o pacientes con hipotiroidismo.

Se debe considerar la posibilidad de miopatía en todo paciente con mialgias difusas, sensibilidad o debilidad muscular y/o marcadas elevaciones de los niveles de CPK. Los pacientes deben informar de inmediato sobre cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable, especialmente si se acompaña de malestar general o fiebre. Se deberán evaluar los niveles de CPK en los pacientes que informen sobre estos síntomas, y se deberá suspender el tratamiento con ácido fenofibrico si estos niveles se elevan considerablemente o si se sospecha o diagnóstica miopatía o miositis. Se han reportado casos de miopia, incluyendo rabdomiolisis, en pacientes tratados concomitantemente con fenofibrato y colchicina. Por lo tanto, se recomienda administrar con precaución fenofibrato en pacientes tratados con colchicina.

**Función hepática:** dosis de 135 mg/día de ácido fenofibrico, se han asociado a incrementos en las transaminasas séricas (AST o ALT). En un análisis combinado de tres estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo, se observaron aumentos tres veces mayores al límite superior normal de ALT y de AST en dos ocasiones consecutivas en el 1,9% y en el 0,2%, respectivamente de los pacientes tratados con ácido fenofibrico en monoterapia. Los aumentos en los valores de ALT y/o AST no se acompañaron de aumentos de la bilirrubina o aumentos clínicamente significativos de la fosfatasa alcalina.

En un análisis combinado de 10 estudios controlados con placebo, se observaron aumentos de ALT mayores a tres veces el límite superior normal en el 5,3% de los pacientes tratados con fenofibrato (vs. el 1,1 % de los pacientes tratados con placebo). La incidencia de aumentos de las transaminasas observados con fenofibrato puede relacionarse con la dosis.

En un estudio de determinación de dosis, de 8 semanas de duración en pacientes con hipertrigliceridemia, la incidencia de aumentos de ALT y AST mayores o iguales a tres veces el límite superior normal fue de 13% en pacientes que recibieron dosis equivalentes a 90 mg - 135 mg/día de ácido fenofibrico y de 0% en aquellos que recibieron dosis equivalentes o menores a 45 mg/día de ácido fenofibrico o placebo. Luego del tratamiento de semanas o varios años con fenofibratos, se han reportado casos de hepatitis hepatocelular, hepatitis crónica activa y hepatitis colestática. En casos extremadamente raros se ha informado cirrosis asociada a hepatitis crónica activa.

Se deberá controlar la función hepática basal y realizar un monitoreo de la misma (incluidos los niveles de ALT) durante el tratamiento con ácido fenofibrico, y suspender el tratamiento si los niveles enzimáticos exceden tres veces el límite superior normal.

## PRECAUCIONES:

**Creatinina sérica:** se han informado aumentos en la creatinina sérica en pacientes tratados con ácido fenofibrico así como en pacientes tratados con fenofibrato. En el análisis combinado de tres estudios doble ciego, controlados con placebo, en los que se administró ácido fenofibrico en monoterapia, se observaron aumentos > 2 mg/dl de la creatinina en el 0,8% de los pacientes tratados con ácido fenofibrico en monoterapia. Los aumentos en la creatinina sérica fueron generalmente estables en el tiempo y retornaron a los niveles basales después de la suspensión del tratamiento. Se desconoce el significado clínico de estos hallazgos. Se sugiere realizar un monitoreo de la función renal en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes que presenten riesgo de insuficiencia renal (como pacientes de edad avanzada y pacientes con diabetes) tratados con ácido fenofibrico.

**Colelitiatis:** ácido fenofibrico, fenofibrato, clofibrato y gemfibrozil, pueden elevar la excreción de colesterol en la bilis, lo que podría conducir a colelitiatis. Si se sospecha de colelitiatis, se deben realizar estudios vesiculares. En caso de observarse cálculos biliares, deberá discontinuarse el tratamiento con ácido fenofibrico. **Anticoagulantes cumarínicos:** se deberá tener precaución cuando se administre ácido fenofibrico junto con anticoagulantes cumarínicos orales. El ácido fenofibrico puede potenciar los efectos anticoagulantes, resultando en una prolongación del tiempo de protrombina/RIN. Se recomienda el monitoreo frecuente del tiempo de protrombina/RIN y ajustar la dosis del anticoagulante oral hasta que el tiempo de protrombina/RIN se hayan estabilizado, a fin de evitar complicaciones hemorrágicas.

**Pancreatitis:** se han reportado casos de pancreatitis en pacientes bajo tratamiento con fibratos, incluyendo ácido fenofibrico. Esta situación puede deberse a la falta de eficacia en pacientes con hipertrigliceridemia severa, a un efecto farmacológico directo o a un efecto secundario mediado por cálculos en las vías biliares o formación de sedimento con obstrucción del conducto biliar común.

**Cambios hematológicos:** se ha observado una disminución de leve a moderada en la hemoglobina, el hematocrito y los leucocitos luego de iniciar el tratamiento con ácido fenofibrico y fenofibrato. Sin embargo, estos niveles se estabilizaron durante la administración a largo plazo.

Se han reportado casos de trombocitopenia y agranulocitosis en pacientes tratados con fenofibrato. Se recomienda un monitoreo periódico de eritrocitos y leucocitos durante los primeros 12 meses de tratamiento con ácido fenofibrico.

### Reacciones de hipersensibilidad

**Hipersensibilidad aguda:** en estudios de postcomercialización, se han reportado casos de anafilaxia y angioedema en pacientes tratados con fenofibrato. En algunos casos, las reacciones fueron potencialmente mortales y han requerido de tratamiento de

emergencia. Si un paciente desarrolla signos o síntomas de una reacción de hipersensibilidad aguda, se recomienda la discontinuación del tratamiento y la atención médica inmediata.

**Hipersensibilidad retardada:** en estudios de postcomercialización, se han reportado casos de reacciones adversas cutáneas severas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en pacientes tratados con fenofibrato, luego de días o meses de iniciado el tratamiento. Los casos de DRESS se asociaron con reacciones cutáneas (como rash, dermatitis exfoliativa) y con una combinación de eosinofilia, fiebre, afectación sistémica de órganos (renal, hepático o respiratorio). Se debe suspender el tratamiento con fenofibrato e instaurar un adecuado tratamiento si se sospecha de estas reacciones.

**Enfermedad venotromboembólica:** en un estudio clínico, sobre más de 9000 pacientes, se observó en mayor proporción en el grupo tratado con fenofibrato en comparación con el grupo placebo: embolia pulmonar (1,0% vs. 0,7% (p=0.022)) y trombosis venosa profunda (1,0% vs. 1,0% (p=0.074)).

En otro estudio clínico, una mayor proporción de pacientes tratados con clofibrato experimentó embolia pulmonar definitiva o presunta, fatal o no fatal, o tromboflebitis, en comparación con el grupo placebo (5,2% vs. 3,3% a los 5 años; p<0,01).

**Disminución paradójica en los niveles de HDL:** disminuciones severas en los niveles de colesterol HDL (hasta 2 mg/dl) se han reportado provenientes de estudios clínicos y de postcomercialización en pacientes con diabetes y en pacientes sin diabetes que iniciaban el tratamiento con fibratos. Esta disminución se ha visto reflejada en la disminución de la apolipoproteína A1, y ha sido reportada en el transcurso de 2 semanas a varios años de iniciado el tratamiento con fibratos. Los niveles de colesterol HDL se han mantenido disminuidos hasta que se retiró el tratamiento con fibratos; la respuesta al retiro de los fibratos fue rápida y sostenida. Se desconoce el significado clínico de esta disminución en el colesterol HDL. Se recomienda un control en los niveles de colesterol HDL durante los primeros meses de tratamiento con fibratos. Si se detecta una disminución severa de los niveles de colesterol HDL, se debe discontinuar el tratamiento con fibratos y monitorear los niveles de colesterol HDL hasta conseguir el retorno a las concentraciones basales; no se debe reiniciar el tratamiento.

**Poblaciones especiales:**

**Embarazo:** en estudios en animales no se ha observado evidencia de toxicidad embriofetal con la administración oral de fenofibrato en ratas y en conejos durante la organogénesis a dosis inferiores o equivalentes a la dosis clínica máxima recomendada de 135 mg al día.

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de ácido fenofibrato en mujeres embarazadas. Sólo debe administrarse ácido fenofibrato durante el embarazo si los potenciales beneficios justifican los posibles riesgos para el feto.

**Lactancia:** ácido fenofibrato no debe utilizarse durante la lactancia. Deberá discontinuarse la lactancia o el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del mismo para la madre.

**Pacientes pediátricos:** no se ha establecido la seguridad ni la eficacia de ácido fenofibrato en pacientes pediátricos.

**Pacientes de edad avanzada:** la exposición al ácido fenofibrato no está influenciada por la edad; no obstante, debido a que los pacientes de edad avanzada tienen mayor probabilidad de padecer insuficiencia renal, se recomienda considerar el monitoreo de la función renal en este grupo etario durante la administración de ácido fenofibrato.

**Insuficiencia renal:** se debe evitar el uso de ácido fenofibrato en pacientes con insuficiencia renal severa (véase CONTRAINDICACIONES). Se recomienda el monitoreo de la función renal en pacientes con insuficiencia renal.

**Insuficiencia hepática:** no se ha evaluado el uso de ácido fenofibrato en pacientes con insuficiencia hepática.

**Interacciones medicamentosas:**

**Anticoagulantes cumarínicos:** véase Precauciones.

**Resinas secuestradoras de ácidos biliares:** debido a que las resinas secuestradoras de ácido biliar pueden secuestrar otras drogas, los pacientes deben tomar ácido fenofibrato por lo menos 1 hora antes o 4 a 6 horas después de la resina, para su correcta absorción.

**Inmunosupresores:** inmunosupresores (como ciclosporina y tacrolimus) pueden producir nefrotoxicidad con disminución en el clearance de creatinina y aumento en los niveles de la misma. Debido a que la excreción urinaria es la principal vía de eliminación de los fibratos (incluyendo ácido fenofibrato), existe riesgo de que la interacción pueda conducir a un deterioro de la función renal. Por lo tanto, se deben evaluar los riesgos y los beneficios de la administración de ácido fenofibrato junto con inmunosupresores y otros potenciales agentes nefrotóxicos, y emplear la menor dosis efectiva del mismo.

**Colchicina:** se han reportado casos de miopatía, incluyendo rabdomiolisis, en la administración conjunta de fenofibratos con colchicina. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se prescribe colchicina junto con fenofibrato (véase ADVERTENCIAS).

#### REACCIONES ADVERSAS:

En estudios doble ciego, controlados con placebo, y estudios a largo plazo, en por lo menos el 3% de los pacientes en tratamiento con ácido fenofibrato se han reportado las siguientes reacciones adversas:

**Gastrointestinales:** diarrea, dispepsia.

**Infecciones e infestaciones:** nasofaringitis, sinusitis, infección en vías respiratorias altas.

**Musculoesqueléticas y del tejido conectivo:** artralgia, mialgia, dolor en las extremidades.

**Neurológicas:** mareo.

**Generales:** dolor.

En estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo, se reportaron las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con fenofibrato (a dosis equivalentes a 135 mg de ácido fenofibrato), con una incidencia > 2% y superior a placebo:

**Digestivas:** náuseas, constipación.

**Respiratorias:** desórdenes respiratorios, rinitis.

**Generales:** dolor abdominal, dorsalgia, cefalea.

**Alteraciones de los resultados de laboratorio:** parámetros hepáticos anormales, aumento de AST, ALT y CPK.

Estas reacciones llevaron a la discontinuación del tratamiento en el 5% de los pacientes tratados con fenofibrato y en el 3% de los del grupo placebo. El aumento en los niveles de los parámetros hepáticos fue la reacción adversa más frecuente, llevando a la discontinuación del tratamiento con fenofibrato en el 1,6% de los pacientes.

Se reportaron casos de urticaria en el 1,1% (vs. 0% del grupo placebo) y rash en el 1,4% (vs. 0,8% del grupo placebo) de los pacientes tratados con fenofibrato.

**Reacciones adversas postcomercialización:** debido a que estas reacciones adversas fueron reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, no es posible estimar su frecuencia o establecer la relación causal con la exposición a la droga. Estas reacciones adversas incluyen: rabdomiolisis, espasmos musculares, pancreatitis, falla renal, insuficiencia renal aguda, hepatitis, cirrosis, anemia, astenia, disminuciones marcadas en los niveles de HDL y enfermedad pulmonar intersticial.

Se reportaron reacciones de fotosensibilidad cutánea a fenofibrato los días o meses de iniciado el tratamiento. En algunos casos, los pacientes previamente presentaban reacciones de fotosensibilidad cutánea a ketoprofeno.

#### SOBREDOSIFICACION:

No existe un tratamiento específico para la sobredosis con ácido fenofibrato. Se debe realizar tratamiento de soporte, incluyendo el monitoreo de los signos vitales y la observación del estado clínico. En caso de ser indicado, se debe lograr la eliminación de la droga no absorbida mediante emesis o lavado gástrico. Se deben tener las precauciones habituales para mantener el buen funcionamiento de las vías respiratorias. Debido a que el ácido fenofibrato se une en alta proporción a proteínas plasmáticas, no debe considerarse la posibilidad de hemodíalisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos de:

**Hospital Posadas**

(011) 4654-6648 / 4658-7777

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez**

(011) 4962-2247 / 6666



Este medicamento es Libre de Gluten

#### PRESENTACION:

**Magnofen 45:**

Envases conteniendo 30 cápsulas de liberación prolongada.



Cápsulas tapa verde cuerpo traslúcido conteniendo 4 comprimidos recubiertos

**Magnofen 135:**

Envases conteniendo 30 cápsulas de liberación prolongada.



Cápsulas tapa azul cuerpo traslúcido conteniendo 12 comprimidos recubiertos.

#### CONDICIONES DE CONSERVACION:

Mantener a temperatura no superior a 30°C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.386

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Todo tratamiento exige un control periódico, debiendo consultarse al médico ante la menor duda o reacción adversa del medicamento. Siguiendo los criterios de la OMS se aconseja no administrar medicamentos durante el primer trimestre del embarazo y aún durante todo el transcurso del mismo, excepto cuando sean indicados por el médico. Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

Última revisión: Mayo 2020



**Baliarda S.A.**

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires